

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/014556

International filing date: 22 December 2004 (22.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2003A002582
Filing date: 23 December 2003 (23.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 22 March 2005 (22.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

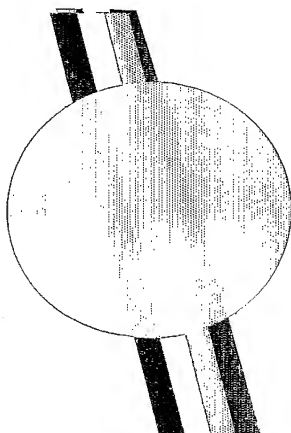


**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002582.**

EP/04/14556

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li.....**2.0.GEN.2005**...



IL FUNZIONARIO

Paola Giuliano
.....
Dr.ssa Paola Giuliano

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

RICHIEDENTE (S)			
1) Denominazione	LYOGEN LIMITED		
Residenza	Nicosia (Cipro) - CY	codice	
2) Denominazione			
Residenza		codice	

RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'ORDINE

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.

via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) M

G. **DOMICILIO ELETTIVO** destinatario _____
via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/sci) gruppo/sottogruppo /

"Ibandronato monosodico amorfo"

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA / /
cognome nome

E. INVENTORI DESIGNATI. cognome nome

1) <u>Grassi Simona</u>	3) _____
2) <u>Volante Anna</u>	4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	S/R
			__/__/____	
			__/__/____	

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Il rappresentante pur informato del contenuto della circolare n. 423 del 01/03/2001 effettuata dal deposito con riserva di lettera di incarico.

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.			
Doc. 1)	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="PROV"/>	n. pag. <input type="text" value="105"/> riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2)	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="PROV"/>	n. tav. <input type="text" value="1"/> disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3)	<input type="text" value="0"/>	<input checked="" type="text" value="SIS"/>	lettera d'incarico, <u>procura o riferimento procura generale</u>
Doc. 4)	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="RIS"/>	designazione inventore
Doc. 5)	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="RIS"/>	documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6)	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="RIS"/>	autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7)	<input type="text" value="0"/>		nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

Centosessantadue/69#

COMPILATO IL 23/12/2003

FIRMA DEL(II) RICHIEDENTE(II) Bracco Mauro

CONTINUA SI/NO ☒ NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART E AGR. DI MILANO milano codice 115

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIA2003 2582 Reg. A.
DUEMILATRE, il giorno **VENTITRE** del mese di **DICEMBRE**

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda/corredata di n. _____

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

M. Cortonesi

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2003 A002.582 REG. A

DATA DI DEPOSITO

23/12/03

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

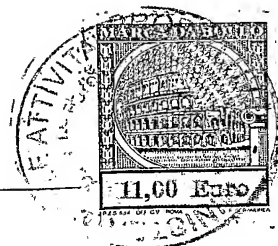
D. TITOLO

"Ibandronato monosodico amorfo"

L. RIASSUNTO

Si descrive un sale monosodico dell'acido ibandronico in forma amorfa.

M. DISEGNO



7184 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc "IBANDRONATO MONOSODICO AMORFO"

a nome : **LYOGEN LIMITED**

con sede in: Nicosia (Cipro)



* * *

MI 2003 A 0 0 2 5 8 2

La presente invenzione ha per oggetto il sale monosodico dell'acido ibandronico in forma amorfa, composizioni farmaceutiche che lo contengono e un processo per la sua preparazione.

L'ibandronato monosodico è un noto farmaco appartenente alla classe dei difosfonati ed è utilizzato in terapia come inibitore del riassorbimento osseo, in particolare per il trattamento e la prevenzione di osteoporosi, ipercalcemia associata a forme neoplastiche, morbo di Paget e patologie correlate.

Sono note due forme cristalline, una anidra [RN = 138844-81-2] e una monoidrata [RN = 138926-19-9].

La preparazione dell'acido ibandronico e dei suoi sali è descritta in US 4927814 e DE 3623397.

Si è ora trovato che l'ibandronato monosodico amorfo risulta particolarmente vantaggioso per l'uso farmaceutico. In particolare, le preparazioni farmaceutiche per uso orale che lo contengono risultano maggiormente biodisponibili delle attuali formulazioni presenti sul mercato.

Il composto oggetto dell'invenzione in forma amorfa può essere ottenuto con metodi convenzionali. Ad esempio, l'acido ibandronico viene salificato con idrossido, carbonato o bicarbonato di sodio, preferibilmente idrossido di sodio, a dare una soluzione acquosa che, dopo eventuale

filtrazione, viene sottoposta a processi di liofilizzazione. Alternativamente alla liofilizzazione, si può utilizzare la tecnica nota con il termine di spray-drying. L'ibandronato monosodico così ottenuto si presenta come polvere amorfa con contenuto di acqua inferiore al 3-4%, di norma inferiore al 2%. Le condizioni di liofilizzazione e di spray-drying (concentrazioni, temperature, tempi, pressioni) non sono critiche e possono essere determinate sulla base dell'impianto impiegato.

Tipiche condizioni operative sono riportate negli esempi più sotto riportati e possono essere variate entro intervalli ampi, ad esempio $\pm 20-30\%$ dei valori numerici indicati.

L'ibandronato monosodico amorfo così ottenuto può quindi essere formulato in composizioni farmaceutiche convenzionali, in particolare adatte alla somministrazione orale. I dosaggi sono del tutto analoghi a quelli delle formulazioni già comunemente disponibili e possono essere eventualmente ridotti in virtù della migliorata biodisponibilità del sale dell'invenzione.

L'invenzione è illustrata in maggior dettaglio nei seguenti esempi.

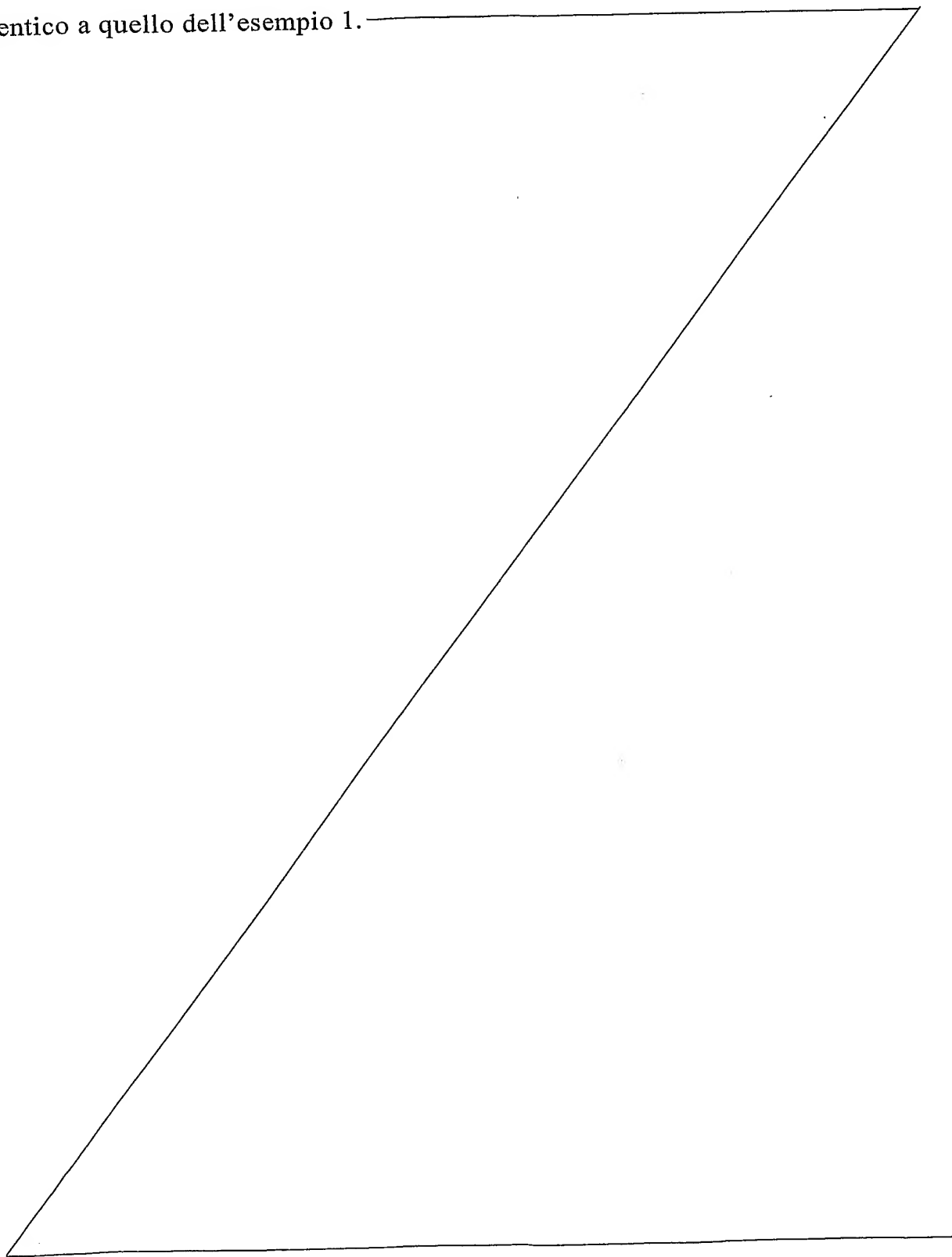
Esempio 1

10 g di acido ibandronico sono sospesi in 200 ml di acqua. Si aggiunge NaOH 1M fino a pH 4,3-4,4 ottenendo una soluzione limpida che è filtrata attraverso filtro da 0,22 micron, congelata a -40°C e liofilizzata (< 100 mbar, $0-40^{\circ}\text{C}$) a dare ibandronato monosodico amorfo con un contenuto di acqua $< 2\%$.

Esempio 2

10 g di acido ibandronico sono sospesi in 200 ml di acqua. Si aggiunge NaOH 1M fino a pH 4,3-4,4 ottenendo una soluzione limpida che viene

filtrata attraverso filtro da 0,22 micron ed inviata sotto pressione nello spray-drier (T. ugello = 180-200°C). Si ottiene ibandronato monosodico amorfo identico a quello dell'esempio 1.



RIVENDICAZIONI

1. Sale monosodico dell'acido ibandronico in forma amorfa.
2. Sale secondo la rivendicazione 1 con contenuto di acqua inferiore al 2% in peso.
3. Composizioni farmaceutiche contenenti il sale delle rivendicazioni 1 o 2 in miscela con adatti eccipienti.
4. Processo per la preparazione del sale delle rivendicazioni 1 o 2 che comprende la salificazione dell'acido ibandronico con idrossido, carbonato o bicarbonato di sodio in soluzione acquosa e la successiva liofilizzazione o "spray-drying" della soluzione acquosa ottenuta.

Milano, 23 dicembre 2003

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

